



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ASEQUI 10

Để xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: Aripiprazol 10 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose, tinh bột ngô, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng, bề mặt nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Aripiprazol được chỉ định để điều trị bệnh tâm thần phân liệt ở người lớn và thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên.

Aripiprazol được chỉ định để điều trị các cơn hưng cảm từ trung bình đến nặng trong rối loạn lưỡng cực I và để dự phòng cơn hưng cảm mới ở người lớn có tiền sử bị các cơn hưng cảm chủ yếu và những người có các cơn hưng cảm đáp ứng với điều trị bằng aripiprazol.

Aripiprazol được chỉ định để điều trị các cơn hưng cảm từ trung bình đến nặng trong rối loạn lưỡng cực I trong vòng 12 tuần ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Thuốc dùng đường uống.

Người lớn

Tâm thần phân liệt:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 10 mg/ngày hoặc 15 mg/ngày với liều duy trì 15 mg/ngày, uống 1 lần/ngày trong hoặc xa bữa ăn. Aripiprazol có hiệu quả ở mức liều từ 10 đến 30 mg/ngày. Hiệu quả tăng lên với liều cao hơn 15 mg/ngày chưa được chứng minh mặc dù bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không được vượt quá 30 mg.

Các cơn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực I:

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 15 mg, uống 1 lần/ngày trong hoặc xa bữa ăn, dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc khác. Một số bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liều cao hơn. Liều tối đa hàng ngày không được vượt quá 30 mg.

Dự phòng tái phát các cơn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực I:

Để ngăn ngừa tái phát các cơn hưng cảm ở những bệnh nhân đang dùng aripiprazol dưới dạng đơn trị

liệu hoặc liệu pháp phối hợp, tiếp tục điều trị với liều như cũ. Việc điều chỉnh liều hàng ngày, bao gồm giảm liều, nên được xem xét dựa trên tình trạng lâm sàng.

Trẻ em

Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên:

Liều khuyến cáo là 10 mg/ngày, uống 1 lần/ngày trong hoặc xa bữa ăn. Nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg (sử dụng chế phẩm aripiprazol phù hợp) trong 2 ngày, tăng liều lên 5 mg trong 2 ngày tiếp theo để đạt được liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg. Khi thích hợp, nên tăng liều tiếp theo với mức tăng 5 mg mà không vượt quá liều tối đa hàng ngày là 30 mg. Aripiprazol có hiệu quả ở mức liều từ 10 đến 30 mg/ngày. Hiệu quả tăng lên với liều cao hơn 15 mg/ngày chưa được chứng minh mặc dù bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liều cao hơn.

Aripiprazol không được khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân tâm thần phân liệt dưới 15 tuổi do không đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Các cơn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực I ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên:

Liều khuyến cáo là 10 mg/ngày, uống 1 lần/ngày trong hoặc xa bữa ăn. Nên bắt đầu điều trị với liều 2 mg (sử dụng chế phẩm aripiprazol phù hợp) trong 2 ngày, tăng liều lên 5 mg trong 2 ngày tiếp theo để đạt được liều khuyến cáo hàng ngày là 10 mg. Thời gian điều trị phải là thời gian tối thiểu cần thiết để kiểm soát triệu chứng và không được vượt quá 12 tuần. Hiệu quả tăng lên với liều cao hơn 10 mg/ngày chưa được chứng minh và liều 30 mg/ngày có liên quan đến tỷ lệ gặp các tác dụng không mong muốn đáng kể cao hơn bao gồm các biến cố liên quan đến triệu chứng ngoại tháp (EPS), buồn ngủ, mệt mỏi và tăng cân. Do đó, chỉ nên sử dụng liều cao hơn 10 mg/ngày trong những trường hợp đặc biệt và có sự theo dõi lâm sàng chặt chẽ. Những bệnh nhân trẻ tuổi có nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn liên quan đến aripiprazol tăng lên. Do đó, aripiprazol không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân dưới 13 tuổi.

Để bị kích thích liên quan đến rối loạn tự kỷ:

Tính an toàn và hiệu quả của aripiprazol ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần Đặc tính dược lực học nhưng không thể đưa ra khuyến cáo nào về liều.

Bệnh Tic liên quan đến rối loạn Tourette:

Tính an toàn và hiệu quả của aripiprazol ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần Đặc tính dược lực học nhưng không thể đưa ra khuyến cáo nào về liều.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Ở bệnh nhân suy gan nặng, hiện không có đủ dữ liệu hiện để đưa ra khuyến cáo. Ở những bệnh nhân này, việc dùng thuốc nên được theo dõi cẩn thận. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng liều tối đa hàng ngày là 30 mg ở bệnh

nhân suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi

Tính an toàn và hiệu quả của aripiprazol trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt và/hoặc các cơn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực I ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên chưa được thiết lập. Do nhóm đối tượng này nhạy cảm hơn nên cần nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn khi các yếu tố lâm sàng cho phép.

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân nữ so với bệnh nhân nam.

Tình trạng hút thuốc

Theo con đường chuyển hóa của aripiprazol, không cần điều chỉnh liều cho người hút thuốc.

Điều chỉnh liều do tương tác

Khi dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6 mạnh với aripiprazol, nên giảm liều aripiprazol. Khi ngừng sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 hoặc CYP2D6 trong liệu pháp phối hợp, nên tăng liều aripiprazol.

Khi dùng đồng thời các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh với aripiprazol, nên tăng liều aripiprazol. Khi ngừng sử dụng thuốc gây cảm ứng CYP3A4 trong liệu pháp phối hợp, nên giảm liều aripiprazol xuống liều khuyến cáo.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trong quá trình điều trị bằng thuốc chống loạn thần, sự cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhân có thể mất vài ngày đến vài tuần. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt thời gian này.

Tự tử

Sự xuất hiện hành vi tự tử là vốn có trong các bệnh tâm thần và rối loạn tâm trạng và trong một số trường hợp đã được báo cáo sớm sau khi bắt đầu hoặc chuyển đổi liệu pháp chống loạn thần, bao gồm cả điều trị bằng aripiprazol. Cần giám sát chặt chẽ những bệnh nhân có nguy cơ cao khi điều trị bằng thuốc chống loạn thần.

Rối loạn tim mạch

Aripiprazol nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đã biết mắc bệnh tim mạch (tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim hoặc bất thường dẫn truyền), bệnh mạch máu não, các tình trạng có thể khiến bệnh nhân dễ bị hạ huyết áp (mất nước, giảm thể tích máu và điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp) hoặc tăng huyết áp, kể cả tăng huyết áp cấp tính hoặc ác tính. Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được báo cáo khi dùng thuốc chống loạn thần. Vì những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải

đối với VTE, nên cần xác định tất cả các yếu tố nguy cơ có thể xảy ra đối với VTE trước và trong khi điều trị bằng aripiprazol và thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Kéo dài khoảng QT

Trong các thử nghiệm lâm sàng về aripiprazol, tỷ lệ kéo dài khoảng QT tương đương với giả dược. Nên thận trọng khi sử dụng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình kéo dài khoảng QT.

Rối loạn vận động muộn

Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài một năm hoặc ít hơn, có những báo cáo hiếm gặp về rối loạn vận động cấp cứu khi điều trị bằng aripiprazol. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn vận động muộn xuất hiện ở bệnh nhân dùng aripiprazol, nên xem xét giảm liều hoặc ngừng thuốc. Những triệu chứng này có thể xấu đi tạm thời hoặc thậm chí có thể xuất hiện sau khi ngừng điều trị.

Các triệu chứng ngoại tháp khác

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em đã quan sát thấy chứng đứng ngồi không yên và bệnh Parkinson do aripiprazol. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng ngoại tháp khác xuất hiện ở bệnh nhân dùng aripiprazol, nên xem xét giảm liều và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS)

NMS là một triệu chứng phức hợp có khả năng gây tử vong liên quan đến các thuốc chống loạn thần. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp NMS hiếm gặp đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng aripiprazol. Các biểu hiện lâm sàng của NMS là sốt cao, cứng cơ, thay đổi trạng thái tinh thần và có bằng chứng về sự mất ổn định hệ thần kinh tự chủ (mạch hoặc huyết áp không đều, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi và loạn nhịp tim). Các dấu hiệu khác có thể bao gồm tăng creatin phosphokinase, myoglobin niệu (tiêu cơ vân) và suy thận cấp. Tuy nhiên, tăng creatin phosphokinase và tiêu cơ vân, không nhất thiết liên quan đến NMS, cũng đã được báo cáo. Nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của NMS, hoặc có biểu hiện sốt cao không rõ nguyên nhân mà không có thêm biểu hiện lâm sàng nào của NMS, thì phải ngừng sử dụng tất cả các thuốc chống loạn thần, kể cả aripiprazol.

Động kinh

Trong các thử nghiệm lâm sàng, các trường hợp động kinh hiếm gặp đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng aripiprazol. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng aripiprazol ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn động kinh hoặc có các tình trạng liên quan đến động kinh.

Bệnh nhân cao tuổi mắc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến chứng mất trí nhớ

Tăng tỷ lệ tử vong

Trong ba thử nghiệm có đối chứng với giả dược (n= 938; tuổi trung bình: 82,4 tuổi; khoảng: 56-99 tuổi) về aripiprazol ở bệnh nhân cao tuổi mắc chứng rối loạn tâm thần liên quan đến bệnh Alzheimer, những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol có nguy cơ tử vong cao hơn so với giả dược. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol là 3,5% so với 1,7% ở nhóm dùng giả dược. Mặc dù

nguyên nhân tử vong rất đa dạng, nhưng hầu hết các trường hợp tử vong dường như là do tim mạch (ví dụ suy tim, đột tử) hoặc do nhiễm trùng (ví dụ viêm phổi).

Phản ứng có hại trên mạch máu não

Trong các thử nghiệm tương tự, các phản ứng có hại trên mạch máu não (ví dụ đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua), bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân (tuổi trung bình: 84 tuổi; khoảng: 78-88 tuổi). Nhìn chung, 1,3% bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol đã báo cáo các phản ứng có hại trên mạch máu não so với 0,6% bệnh nhân dùng giả dược trong các thử nghiệm này. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, ở một trong những thử nghiệm này, một thử nghiệm liều cố định, có mối liên quan đáng kể về đáp ứng liều đối với các phản ứng có hại trên mạch máu não ở bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol.

Aripiprazol không được chỉ định để điều trị chứng rối loạn tâm thần liên quan đến chứng mất trí nhớ.

Tăng đường huyết và đái tháo đường

Tăng đường huyết, trong một số trường hợp nghiêm trọng và liên quan đến nhiễm toan ceton, hôn mê tăng thẩm thấu hoặc tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm cả aripiprazol. Các yếu tố nguy cơ có thể khiến bệnh nhân gặp các biến chứng nặng bao gồm béo phì và tiền sử gia đình mắc đái tháo đường. Trong các thử nghiệm lâm sàng với aripiprazol, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ mắc các phản ứng có hại liên quan đến tăng đường huyết (bao gồm cả đái tháo đường) hoặc về các giá trị xét nghiệm đường huyết bất thường so với giả dược. Ước tính nguy cơ chính xác đối với các phản ứng có hại liên quan đến tăng đường huyết ở bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và các thuốc chống loạn thần không điển hình khác không có sẵn để cho phép so sánh trực tiếp. Bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ thuốc chống loạn thần nào, kể cả aripiprazol, nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của tăng đường huyết (như uống nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều và suy nhược) và bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc có các yếu tố nguy cơ mắc đái tháo đường nên được theo dõi thường xuyên để phát hiện tình trạng glucose huyết xấu đi.

Quá mẫn

Phản ứng quá mẫn, đặc trưng bởi các triệu chứng dị ứng, có thể xảy ra với aripiprazol.

Tăng cân

Tăng cân thường thấy ở bệnh nhân tâm thần phân liệt và hưng cảm lưỡng cực do bệnh đi kèm, sử dụng thuốc chống loạn thần được biết là gây tăng cân, lối sống không được kiểm soát và có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng. Tăng cân đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường ở những bệnh nhân được kê đơn aripiprazol. Tăng cân thường được ghi nhận ở những người có các yếu tố nguy cơ đáng kể như tiền sử đái tháo đường, rối loạn tuyến giáp hoặc u tuyến yên. Trong các thử nghiệm lâm sàng, aripiprazol không được chứng minh là gây tăng cân có ý nghĩa lâm sàng ở người lớn. Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân vị thành niên mắc chứng hưng cảm lưỡng cực, aripiprazol đã được chứng minh là có liên quan đến tăng cân sau 4 tuần điều trị. Cần theo dõi tình

trạng tăng cân ở bệnh nhân vị thành niên mắc chứng hưng cảm lưỡng cực. Nếu tăng cân có ý nghĩa lâm sàng, nên xem xét giảm liều.

Khó nuốt

Rối loạn nhu động thực quản và sặc có liên quan đến việc điều trị bằng thuốc chống loạn thần, bao gồm cả aripiprazol. Aripiprazol nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị viêm phổi hít.

Cờ bạc bệnh lý và các rối loạn kiểm soát xung động khác

Bệnh nhân có thể bị tăng ham muốn, đặc biệt là ham muốn cờ bạc và không có khả năng kiểm soát những ham muốn này khi dùng aripiprazol. Các ham muốn khác được báo cáo, bao gồm: tăng ham muốn tình dục, nghiện mua sắm, nghiện ăn uống hoặc ăn uống mất kiểm soát và các hành vi bốc đồng và cưỡng chế khác. Điều quan trọng là người kê đơn phải hỏi bệnh nhân hoặc người chăm sóc của họ một cách cụ thể về sự phát triển của các ham muốn cờ bạc mới hoặc gia tăng, ham muốn tình dục, nghiện mua sắm, nghiện ăn uống hoặc ăn uống mất kiểm soát hoặc các ham muốn khác trong khi điều trị bằng aripiprazol. Cần lưu ý rằng các triệu chứng kiểm soát xung động có thể liên quan đến rối loạn tiềm ẩn; tuy nhiên, trong một số trường hợp, cảm giác ham muốn được báo cáo là đã dừng lại khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Rối loạn kiểm soát xung động có thể gây hại cho bệnh nhân và những người khác nếu không được phát hiện. Cần nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân xuất hiện những ham muốn như vậy khi dùng aripiprazol.

Bệnh nhân mắc chứng rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) đi kèm

Mặc dù tần suất mắc bệnh kèm theo của Rối loạn lưỡng cực I và ADHD cao, dữ liệu an toàn về việc sử dụng đồng thời aripiprazol và các chất kích thích vẫn còn rất hạn chế; do đó, cần hết sức thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc này.

Tê ngã

Aripiprazol có thể gây buồn ngủ, hạ huyết áp tư thế, mất ổn định vận động và cảm giác, có thể dẫn đến té ngã. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ cao hơn và nên cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn (ví dụ: bệnh nhân lớn tuổi hoặc suy nhược).

Lactose

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Chưa có thử nghiệm đầy đủ và có kiểm soát tốt về aripiprazol ở phụ nữ mang thai. Dị tật bẩm sinh đã được báo cáo; tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả với aripiprazol không thể được thiết lập. Các nghiên cứu trên động vật không thể loại trừ độc tính đối với quá trình phát triển. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ nếu họ mang thai hoặc có ý định mang thai trong khi điều trị bằng aripiprazol. Do còn thiếu thông tin về độ an toàn ở người và những lo ngại từ các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động

vật, không nên sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Trẻ sơ sinh phơi nhiễm với thuốc chống loạn thần (bao gồm aripiprazol) trong ba tháng cuối của thai kỳ có nguy cơ gặp các phản ứng có hại bao gồm các triệu chứng ngoại tháp và/hoặc hội chứng cai thuốc có thể khác nhau về mức độ nghiêm trọng và thời gian kéo dài sau khi sinh. Đã có báo cáo về tình trạng kích động, tăng trương lực, giảm trương lực, run, buồn ngủ, suy hô hấp hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh cần được theo dõi cẩn thận.

Thời kỳ cho con bú

Aripiprazol/chất chuyển hóa được bài tiết qua sữa mẹ. Phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng/tránh điều trị bằng aripiprazol có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Aripiprazol không làm giảm khả năng sinh sản dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu về độc tính trên khả năng sinh sản.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Aripiprazol có ảnh hưởng từ nhẹ đến trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc do có thể gây ra các tác dụng phụ trên hệ thần kinh và thị giác như an thần, buồn ngủ, ngất, nhìn mờ, nhìn đôi.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Do có tác dụng đối kháng với thụ thể α_1 -adrenergic, aripiprazol có khả năng làm tăng tác dụng của một số thuốc chống tăng huyết áp.

Do tác dụng chính trên hệ thần kinh trung ương của aripiprazol, nên thận trọng khi dùng aripiprazol kết hợp với rượu hoặc các thuốc tác dụng trên thần kinh trung ương khác có các phản ứng bất lợi chồng chéo như an thần.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời aripiprazol với các thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT hoặc mất cân bằng điện giải.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến aripiprazol

Thuốc kháng acid dạ dày, thuốc kháng H_2 famotidin làm giảm tốc độ hấp thu aripiprazol nhưng ảnh hưởng này được coi là không có ý nghĩa lâm sàng. Aripiprazol được chuyển hóa theo nhiều con đường liên quan đến các enzym CYP2D6 và CYP3A4 nhưng không liên quan đến enzym CYP1A. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều ở người hút thuốc.

Quinidin và các chất ức chế CYP2D6 khác

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở người khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh CYP2D6 (quinidin) đã làm tăng AUC của aripiprazol lên 107%, trong khi Cmax không thay đổi. AUC và Cmax của dehydro-aripiprazol, chất chuyển hóa có hoạt tính, giảm tương ứng 32% và 47%. Nên giảm liều aripiprazol xuống khoảng một nửa liều được kê đơn khi dùng đồng thời aripiprazol với quinidin. Các chất ức chế

mạnh CYP2D6 khác, như fluoxetin và paroxetin, có thể có ảnh hưởng tương tự và do đó nên áp dụng các biện pháp giảm liều tương tự.

Ketoconazol và các chất ức chế CYP3A4 khác

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở người khỏe mạnh, một chất ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazol) đã làm tăng AUC và Cmax của aripiprazol lần lượt là 63% và 37%. AUC và Cmax của dehydro-aripiprazol tăng lần lượt là 77% và 43%. Ở những người chuyển hóa kém qua CYP2D6, sử dụng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn đến nồng độ aripiprazol trong huyết tương cao hơn so với những người chuyển hóa mạnh qua CYP2D6. Khi xem xét sử dụng đồng thời ketoconazol hoặc các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác với aripiprazol, lợi ích tiềm tàng phải lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với bệnh nhân. Khi dùng đồng thời ketoconazol với aripiprazol, nên giảm liều aripiprazol xuống khoảng một nửa liều được kê đơn. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác, như itraconazol và chất ức chế HIV protease, có thể có tác dụng tương tự và do đó nên áp dụng các biện pháp giảm liều tương tự. Sau khi ngừng thuốc ức chế CYP2D6 hoặc CYP3A4, nên tăng liều aripiprazol đến mức trước khi bắt đầu điều trị đồng thời. Khi dùng đồng thời các chất ức chế yếu CYP3A4 (ví dụ diltiazem) hoặc CYP2D6 (ví dụ escitalopram) với aripiprazol, nồng độ aripiprazol trong huyết tương có thể tăng nhẹ.

Carbamazepin và các chất gây cảm ứng CYP3A4 khác

Sau khi dùng đồng thời carbamazepin, một chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, với aripiprazol đường uống cho bệnh nhân tâm thần phân liệt hoặc rối loạn phân liệt cảm xúc, giá trị trung bình hình học của Cmax và AUC của aripiprazol lần lượt thấp hơn 68% và 73% so với khi dùng aripiprazol (30 mg) đơn độc. Tương tự, đối với dehydro-aripiprazol, giá trị trung bình hình học của Cmax và AUC sau khi dùng đồng thời carbamazepin thấp hơn lần lượt là 69% và 71% so với khi dùng aripiprazol đơn độc. Nên tăng gấp đôi liều aripiprazol khi dùng đồng thời aripiprazol với carbamazepin. Sử dụng đồng thời aripiprazol với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 khác (như rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin và St. John's Wort) có thể có tác dụng tương tự và do đó nên áp dụng tăng liều tương tự. Sau khi ngừng sử dụng các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, nên giảm liều aripiprazol xuống liều khuyến cáo.

Valproat và lithi

Khi dùng valproat hoặc lithi đồng thời với aripiprazol, không có sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về nồng độ aripiprazol và do đó không cần điều chỉnh liều khi dùng valproat hoặc lithi cùng với aripiprazol.

Ảnh hưởng của aripiprazol đến các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, liều aripiprazol từ 10 mg/ngày đến 30 mg/ngày không có ảnh hưởng đáng kể đến quá trình chuyển hóa các cơ chất của CYP2D6 (tỷ lệ dextromethorphan/3-methoxymorphinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) và CYP3A4 (dextromethorphan). Ngoài ra, aripiprazol và dehydro-aripiprazol không cho thấy khả năng làm thay đổi quá trình chuyển

hóa qua trung gian qua CYP1A2 *in vitro*. Vì vậy, aripiprazol khó có thể gây ra các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng qua trung gian các enzym này.

Khi dùng aripiprazol đồng thời với valproat, lithi hoặc lamotrigin, không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về nồng độ valproat, lithi hoặc lamotrigin.

Hội chứng serotonin

Các trường hợp mắc hội chứng serotonin đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng aripiprazol, các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng này có thể xảy ra, đặc biệt trong trường hợp sử dụng đồng thời với các thuốc tác động lên hệ serotonergic khác như thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc/thuốc ức chế tái hấp thu serotonin noradrenalin có chọn lọc (SSRI/SNRI), hoặc với các thuốc được biết là làm tăng nồng độ aripiprazol.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược là buồn nôn và buồn nôn, mỗi phản ứng này xảy ra ở hơn 3% bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol đường uống.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Tỷ lệ xảy ra phản ứng có hại của thuốc (ADR) liên quan đến điều trị bằng aripiprazol được trình bày dưới đây. Bảng này dựa trên các biến cố có hại được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tất cả các ADR được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($> 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa rõ (chưa thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Tần suất các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong quá trình sử dụng sau khi đưa thuốc ra thị trường không thể xác định được vì chúng được lấy từ các báo cáo tự phát. Do đó, tần suất của các tác dụng phụ này được coi là "chưa rõ".

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Chưa rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
Rối loạn miễn dịch			Phản ứng dị ứng (ví dụ phản ứng phản vệ, phù mạch bao gồm sưng lưỡi, phù lưỡi, phù mặt, ngứa dị ứng hoặc mày đay)

Rối loạn nội tiết		Tăng prolactin máu, prolactin máu giảm	Hôn mê tăng thẩm thấu do đái tháo đường, nhiễm toan ceton do đái tháo đường
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Đái tháo đường	Tăng đường huyết	Hạ natri máu, chán ăn
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ, lo âu, bồn chồn	Trầm cảm, cuồng dâm	Cố ý tự tử, có ý định tự tử và tự tử thành công, cờ bạc bệnh lý, rối loạn kiểm soát xung động, ăn uống mất kiểm soát, nghiện mua sắm, chứng poriomania, hung hăng, kích động, căng thẳng
Rối loạn thần kinh	Đứng ngồi không yên, rối loạn ngoại tháp, run, đau đầu, an thần, buồn ngủ, chóng mặt	Rối loạn vận động muộn, loạn trương lực cơ, hội chứng chân không yên	Hội chứng ác tính do thuốc an thần (NMS), động kinh cơn lớn, hội chứng serotonin, rối loạn ngôn ngữ
Rối loạn mắt	Nhìn mờ	Nhìn đôi, sợ ánh sáng	Rối loạn nhãn khoa
Rối loạn tim		Nhịp tim nhanh	Đột tử không rõ nguyên nhân, xoắn đỉnh, loạn nhịp thất, ngừng tim, nhịp tim chậm
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp thể đứng	Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (bao gồm thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu), tăng huyết áp, ngất
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Nấc cụt	Viêm phổi hít, co thắt thanh quản, co thắt hầu họng
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón, khó tiêu, buồn nôn, tăng tiết nước bọt, nôn		Viêm tụy, khó nuốt, tiêu chảy, khó chịu ở bụng, khó chịu ở dạ dày
Rối loạn gan mật			Suy gan, viêm gan, vàng da,
Rối loạn da và mô dưới da			Phát ban, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, rụng tóc, tăng tiết mồ hôi, phản ứng do thuốc kèm tăng

			bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Tiêu cơ vân, đau cơ, cứng khớp
Rối loạn thận và tiết niệu			Tiểu không tự chủ, bí tiểu
Thời kỳ mang thai, hậu sản và chu sinh			Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh
Rối loạn sinh sản và tuyến vú			Cương cứng kéo dài
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Mệt mỏi		Rối loạn điều hòa thân nhiệt (ví dụ hạ thân nhiệt, sốt), đau ngực, phù ngoại biên
Các xét nghiệm			Giảm cân, tăng cân, tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng gamma-glutamyl transferase (GGT), tăng phosphatase kiềm, QT kéo dài, tăng glucose máu, tăng glycosylated haemoglobin, biến động glucose máu, tăng creatin phosphokinase

Mô tả các phản ứng có hại được chọn

Người lớn

Triệu chứng ngoại tháp (EPS)

Tâm thần phân liệt: Trong một thử nghiệm dài hạn có đối chứng kéo dài 52 tuần, những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol có tỷ lệ mắc EPS tổng thể thấp hơn (25,8%) bao gồm bệnh Parkinson, chứng đứng ngồi không yên, loạn trương lực cơ và rối loạn vận động so với những bệnh nhân được điều trị bằng haloperidol (57,3%). Trong một thử nghiệm dài hạn có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần, tỷ lệ mắc EPS là 19% đối với những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 13,1% đối với bệnh nhân dùng giả dược. Trong một thử nghiệm dài hạn khác có đối chứng kéo dài 26 tuần, tỷ lệ mắc EPS là 14,8% đối với những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 15,1% đối với những bệnh nhân được điều trị bằng olanzapin.

Các cơn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực I: Trong một thử nghiệm có đối chứng kéo dài 12 tuần, tỷ lệ mắc EPS là 23,5% đối với những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 53,3% đối với những bệnh nhân được điều trị bằng haloperidol. Trong một thử nghiệm khác kéo dài 12 tuần, tỷ lệ mắc EPS là 26,6% ở những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 17,6% ở những bệnh nhân được điều trị bằng lithium. Trong giai đoạn duy trì dài hạn 26 tuần của một thử nghiệm có đối chứng với giả dược, tỷ lệ mắc EPS là 18,2% đối với những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol và 15,7% đối với những bệnh nhân dùng giả dược.

Hội chứng đứng ngồi không yên (Akathisia)

Trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, tỷ lệ mắc chứng đứng ngồi không yên ở bệnh nhân lưỡng cực là 12,1% với aripiprazol và 3,2% với giả dược. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, tỷ lệ mắc chứng đứng ngồi không yên là 6,2% với aripiprazol và 3,0% với giả dược.

Loan trương lực cơ

Tác dụng nhóm: Các triệu chứng loạn trương lực cơ, các cơn co thắt bất thường kéo dài của các nhóm cơ, có thể xảy ra ở những người nhạy cảm trong vài ngày đầu điều trị. Các triệu chứng loạn trương lực cơ bao gồm: co thắt cơ cổ, đôi khi tiến triển đến nghẹn họng, khó nuốt, khó thở và/hoặc thè lưỡi. Mặc dù các triệu chứng này có thể xảy ra ở liều thấp, nhưng chúng xảy ra thường xuyên hơn và nghiêm trọng hơn khi dùng thuốc chống loạn thần thế hệ đầu tiên có hiệu lực cao và liều cao hơn. Nguy cơ mắc chứng loạn trương lực cơ cấp tính cao được quan sát thấy ở nam giới và các nhóm tuổi trẻ hơn.

Prolactin

Trong các thử nghiệm lâm sàng đối với các chỉ định đã được phê duyệt và sau khi đưa thuốc ra thị trường, đã quan sát thấy cả sự tăng và giảm prolactin trong huyết thanh so với mức ban đầu với aripiprazol.

Các xét nghiệm

So sánh giữa aripiprazol và giả dược về tỷ lệ bệnh nhân có những thay đổi đáng kể có ý nghĩa lâm sàng trong các thông số xét nghiệm thông thường và lipid cho thấy không có sự khác biệt quan trọng về mặt y tế. Tăng CPK (creatin phosphokinase), thường là thoáng qua và không có triệu chứng, được quan sát thấy ở 3,5% bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol so với 2,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Trẻ em

Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn có đối chứng với giả dược trên 302 thanh thiếu niên (13-17 tuổi) bị tâm thần phân liệt, tần suất và loại phản ứng có hại tương tự như ở người lớn, ngoại trừ các phản ứng sau được báo cáo thường gặp hơn ở thanh thiếu niên dùng aripiprazol so với ở người lớn dùng aripiprazol (và thường gặp hơn giả dược): buồn ngủ/an thần và rối loạn ngoại tháp được báo cáo là rất thường gặp ($\geq 1/10$), và khô miệng, tăng cảm giác thèm ăn và hạ huyết áp thể đứng được

báo cáo là thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Dữ liệu an toàn trong thử nghiệm mở rộng nhãn mở kéo dài 26 tuần tương tự như dữ liệu được quan sát trong thử nghiệm ngắn hạn có đối chứng với giả dược.

Dữ liệu an toàn của một thử nghiệm mù đôi, dài hạn, có đối chứng với giả dược cũng tương tự, ngoại trừ các phản ứng sau được báo cáo thường Dữ liệu hơn so với bệnh nhi dùng giả dược: giảm cân, tăng insulin máu, loạn nhịp tim và giảm bạch cầu được báo cáo là thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Trong nhóm bệnh tâm thần phân liệt gộp ở thanh thiếu niên (13-17 tuổi) bị phơi nhiễm tới 2 năm, tỷ lệ nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ (< 3 ng/ml) và nam (< 2 ng/ml) tương ứng là 29,5% và 48,3%. Trong nhóm thanh thiếu niên mắc bệnh tâm thần phân liệt (13-17 tuổi) sử dụng aripiprazol từ 5 mg đến 30 mg lên tới 72 tháng, tỷ lệ nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ (< 3 ng/ml) và nam (< 2 ng/ml) tương ứng là 25,6 % và 45,0%.

Trong hai thử nghiệm dài hạn trên bệnh nhân tâm thần phân liệt và lưỡng cực ở tuổi vị thành niên (13-17 tuổi) được điều trị bằng aripiprazol, tỷ lệ nồng độ prolactin trong huyết thanh thấp ở nữ (< 3 ng/ml) và nam (< 2 ng/ml) tương ứng là 37,0% và 59,4 %.

Các cơn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I ở thanh thiếu niên từ 13 tuổi trở lên

Tần suất và loại phản ứng có hại ở thanh thiếu niên mắc Rối loạn lưỡng cực I tương tự như ở người lớn ngoại trừ các phản ứng sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$) buồn ngủ (23,0%), rối loạn ngoại tháp (18,4%), bồn chồn (16,0%) và mệt mỏi (11,8%); và thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$) đau bụng trên, nhịp tim tăng, tăng cân, tăng cảm giác thèm ăn, co giật cơ và rối loạn vận động.

Các phản ứng có hại sau có thể có mối quan hệ với liều lượng đáp ứng; rối loạn ngoại tháp (tỷ lệ mắc với 10 mg là 9,1%; với 30 mg là 28,8%; với giả dược là 1,7%); và chứng ngồi không yên (tỷ lệ mắc với 10 mg là 12,1%; với 30 mg là 20,3%; với giả dược là 1,7%).

Sự thay đổi trung bình về trọng lượng cơ thể ở thanh thiếu niên mắc Rối loạn lưỡng cực I ở tuần thứ 12 và 30 đối với aripiprazol lần lượt là 2,4 kg và 5,8 kg, và đối với giả dược là 0,2 kg và 2,3 kg.

Ở trẻ em, tình trạng buồn ngủ và mệt mỏi được quan sát thấy thường xuyên hơn ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực so với bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Ở trẻ em mắc rối loạn lưỡng cực (10-17 tuổi) phơi nhiễm tới 30 tuần, tỷ lệ nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở bé gái (< 3 ng/ml) và bé trai (< 2 ng/ml) lần lượt là 28,0% và 53,3%.

Cờ bạc bệnh lý và các rối loạn kiểm soát xung động khác

Cờ bạc bệnh lý, ham muốn tình dục, nghiện mua sắm và ăn uống mất kiểm soát hoặc cưỡng chế có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng aripiprazol.

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép lưu hành rất quan trọng để tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế cần báo cáo tất cả phản ứng có hại về Trung tâm Quốc gia hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dấu hiệu và triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, quá liều cấp tính do vô tình hoặc cố ý dùng aripiprazol đơn độc đã được xác định ở bệnh nhân người lớn với liều ước tính được báo cáo lên tới 1.260 mg mà không gây tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng quan trọng về mặt y tế được quan sát bao gồm ngủ lịm, tăng huyết áp, buồn ngủ, nhịp tim nhanh, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Ngoài ra, đã có báo cáo về trường hợp vô tình dùng quá liều aripiprazol đơn độc (lên tới 195 mg) ở trẻ em mà không gây tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng nghiêm trọng được báo cáo bao gồm buồn ngủ, mất ý thức tạm thời và các triệu chứng ngoại tháp.

Xử trí quá liều

Xử trí quá liều nên tập trung vào điều trị hỗ trợ, duy trì đường thở đầy đủ, cung cấp oxy và thông khí cũng như kiểm soát các triệu chứng. Cần xem xét khả năng liên quan đến nhiều loại thuốc. Do đó, cần bắt đầu theo dõi tim mạch ngay lập tức và nên bao gồm theo dõi điện tâm đồ liên tục để phát hiện các rối loạn nhịp tim có thể xảy ra. Sau khi xác nhận hoặc nghi ngờ quá liều aripiprazol, cần tiếp tục giám sát và theo dõi y tế chặt chẽ cho đến khi bệnh nhân hồi phục.

Than hoạt tính (50 g), dùng 1 giờ sau aripiprazol, làm giảm C_{max} của aripiprazol khoảng 41% và AUC khoảng 51%, cho thấy than hoạt tính có thể có hiệu quả trong điều trị quá liều.

Thăm phân máu

Mặc dù không có thông tin về tác dụng của thăm phân máu trong điều trị quá liều aripiprazol, nhưng thăm phân máu dường như không hữu ích trong việc xử trí quá liều vì aripiprazol liên kết mạnh với protein huyết tương.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn thần khác

Mã ATC: N05AX12

Cơ chế tác dụng

Người ta đã đề xuất rằng hiệu quả của aripiprazol trong bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực I được điều hòa thông qua kết hợp chủ vận một phần ở thụ thể dopamin D₂ và serotonin 5-HT_{1A} và đối vận tại thụ thể serotonin 5-HT_{2A}. Aripiprazol thể hiện đặc tính đối kháng trong các mô hình động vật tăng hoạt động dopaminergic và đặc tính chủ vận trong mô hình động vật giảm hoạt động dopaminergic. Aripiprazol thể hiện ái lực gắn kết cao *in vitro* với các thụ thể dopamin D₂ và D₃, serotonin 5-HT_{1A} và 5-HT_{2A} và ái lực vừa phải với các thụ thể dopamin D₄, serotonin 5-HT_{2C} và 5-HT₇, alpha-1 adrenergic và histamin H₁. Aripiprazol cũng thể hiện ái lực gắn kết vừa phải với vị trí tái hấp thu serotonin và không có ái lực đáng kể với các thụ thể muscarinic. Tương tác với các thụ thể khác ngoài các phân nhóm dopamin và serotonin có thể giải thích một số tác dụng lâm sàng khác của aripiprazol.

Liều aripiprazol trong khoảng từ 0,5 mg đến 30 mg dùng 1 lần/ngày cho người khỏe mạnh trong 2 tuần tạo ra sự giảm liên kết phụ thuộc vào liều của ^{11}C -racloprid, một phối tử thụ thể D_2/D_3 , với nhân đuôi và nhân bào sẫm được phát hiện bằng chụp cắt lớp phát xạ positron.

Tính an toàn và hiệu quả trên lâm sàng

Người lớn

Tâm thần phân liệt

Trong ba thử nghiệm ngắn hạn (4 đến 6 tuần) có đối chứng với giả dược bao gồm 1.228 bệnh nhân trưởng thành bị tâm thần phân liệt, có các triệu chứng dương tính hoặc âm tính, aripiprazol có liên quan đến sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê các triệu chứng loạn thần so với giả dược.

Aripiprazol có hiệu quả trong việc duy trì sự cải thiện lâm sàng trong quá trình điều trị tiếp tục ở những bệnh nhân trưởng thành đã cho thấy đáp ứng điều trị ban đầu. Trong một thử nghiệm có đối chứng haloperidol, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng duy trì đáp ứng với thuốc sau 52 tuần là tương tự ở cả hai nhóm (aripiprazol 77% và haloperidol 73%). Tỷ lệ hoàn thành chung ở bệnh nhân dùng aripiprazol (43%) cao hơn đáng kể so với haloperidol (30%). Điểm thực tế trong thang đánh giá được sử dụng làm điểm cuối thử cấp, bao gồm PANSS và Thang đánh giá trầm cảm Montgomery-Asberg cho thấy sự cải thiện đáng kể so với haloperidol.

Trong một thử nghiệm có đối chứng giả dược kéo dài 26 tuần ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh tâm thần phân liệt mạn tính đã ổn định, aripiprazol đã giảm tỷ lệ tái phát nhiều hơn đáng kể, 34% ở nhóm aripiprazol và 57% ở nhóm dùng giả dược.

Tăng cân

Trong các thử nghiệm lâm sàng, aripiprazol không được chứng minh là gây tăng cân có ý nghĩa lâm sàng. Trong một nghiên cứu đa quốc gia, mù đôi, có kiểm soát olanzapine, kéo dài 26 tuần về bệnh tâm thần phân liệt bao gồm 314 bệnh nhân trưởng thành và mục tiêu chính là tăng cân, số bệnh nhân tăng cân ít nhất 7% so với ban đầu (tức là, ít hơn đáng kể). tăng ít nhất 5,6 kg với cân nặng ban đầu trung bình ~80,5 kg) khi dùng aripiprazol ($n = 18$, hoặc 13% số bệnh nhân được đánh giá), so với olanzapin ($n = 45$, hoặc 33% số bệnh nhân được đánh giá).

Các thông số lipid

Trong một phân tích tổng hợp về các thông số lipid từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược ở người lớn, aripiprazol không cho thấy gây ra những thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về mức cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL và LDL.

Prolactin

Nồng độ prolactin được đánh giá trong tất cả các thử nghiệm với tất cả các liều aripiprazol ($n = 28.242$). Tỷ lệ tăng prolactin máu hoặc tăng prolactin huyết thanh ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol (0,3%) tương tự như giả dược (0,2%). Đối với những bệnh nhân dùng aripiprazol, thời gian khởi phát trung bình là 42 ngày và thời gian trung bình là 34 ngày.

Tỷ lệ giảm prolactin máu hoặc giảm prolactin huyết thanh ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazol là

0,4%, so với 0,02% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Đối với những bệnh nhân dùng aripiprazol, thời gian khởi phát trung bình là 30 ngày và thời gian trung bình là 194 ngày.

Các giai đoạn hưng cảm trong rối loạn lưỡng cực I

Trong hai thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng giả dược, dùng liều linh hoạt, kéo dài 3 tuần liên quan đến những bệnh nhân có giai đoạn hưng cảm hoặc hỗn hợp của Rối loạn lưỡng cực I, aripiprazol đã chứng minh hiệu quả vượt trội so với giả dược trong việc giảm các triệu chứng hưng cảm trong 3 tuần. Những thử nghiệm này bao gồm những bệnh nhân có hoặc không có các đặc điểm loạn thần và có hoặc không có quá trình đập xe nhanh.

Trong một thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng giả dược, dùng liều cố định, kéo dài 3 tuần trên các bệnh nhân có giai đoạn hưng cảm hoặc hỗn hợp của Rối loạn lưỡng cực I, aripiprazol đã không chứng minh được hiệu quả vượt trội so với giả dược.

Trong hai thử nghiệm đơn trị liệu có đối chứng bằng giả dược và hoạt chất, kéo dài 12 tuần ở những bệnh nhân có giai đoạn hưng cảm hoặc hỗn hợp của Rối loạn lưỡng cực I, có hoặc không có các đặc điểm loạn thần, aripiprazol đã chứng minh hiệu quả vượt trội so với giả dược ở tuần thứ 3 và khả năng duy trì tác dụng tương đương với lithi hoặc haloperidol ở tuần thứ 12. Aripiprazol cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng hưng cảm tương tự như lithi hoặc haloperidol ở tuần thứ 12. Trong một thử nghiệm có đối chứng giả dược kéo dài 6 tuần trên những bệnh nhân có giai đoạn hưng cảm hoặc hỗn hợp của Rối loạn lưỡng cực I, có hoặc không có các đặc điểm loạn thần, những người không đáp ứng một phần với đơn trị liệu lithi hoặc valproat trong 2 tuần ở nồng độ điều trị trong huyết thanh, việc bổ sung thêm aripiprazol như một liệu pháp bổ trợ mang lại hiệu quả vượt trội trong việc giảm các triệu chứng hưng cảm so với liệu pháp đơn trị liệu bằng lithi hoặc valproat.

Trong một thử nghiệm có đối chứng giả dược kéo dài 26 tuần, sau đó là thử nghiệm kéo dài 74 tuần, ở những bệnh nhân hưng cảm đã thuyên giảm nhờ dùng aripiprazol trong giai đoạn ổn định trước khi phân nhóm ngẫu nhiên, aripiprazol đã chứng minh tính ưu việt hơn giả dược trong việc ngăn ngừa tái phát lưỡng cực, chủ yếu trong việc ngăn ngừa tái phát ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực hưng cảm nhưng không chứng minh được tính ưu việt so với giả dược trong việc ngăn ngừa tái phát trầm cảm.

Trong một thử nghiệm có đối chứng giả dược kéo dài 52 tuần, ở những bệnh nhân hiện đang có giai đoạn hưng cảm hoặc hỗn hợp của Rối loạn lưỡng cực I đã đạt được sự thuyên giảm kéo dài (tổng điểm Y-MRS và MADRS ≤ 12) khi dùng aripiprazol (10 mg/ngày đến 30 mg/ngày) bổ sung với lithi hoặc valproat trong 12 tuần liên tiếp, aripiprazol bổ sung đã chứng tỏ tính ưu việt hơn giả dược với nguy cơ giảm 46% (tỷ lệ rủi ro là 0,54) trong việc ngăn ngừa tái phát lưỡng cực và giảm 65% nguy cơ (tỷ lệ rủi ro là 0,35) trong việc ngăn ngừa tái phát bệnh lưỡng cực. hưng cảm so với giả dược bổ trợ nhưng không chứng minh được tính ưu việt so với giả dược trong việc ngăn ngừa tái phát trầm cảm. Thuốc bổ sung aripiprazol đã chứng minh tính ưu việt so với giả dược trong thước đo kết quả phụ, điểm Mức độ nghiêm trọng của bệnh (hưng cảm) CGI-BP.

Trong thử nghiệm này, các nhà nghiên cứu đã chỉ định bệnh nhân dùng đơn trị liệu bằng lithi hoặc

valproat nhằm mở dễ xác định tình trạng không đáp ứng một phần. Bệnh nhân đã ổn định trong ít nhất 12 tuần liên tiếp với sự kết hợp của aripiprazol và cùng một loại thuốc ổn định tâm trạng.

Sau đó, những bệnh nhân đã ổn định được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục dùng thuốc ổn định tâm trạng tương tự bằng aripiprazol hoặc giả dược mù đôi. Bốn phân nhóm thuốc ổn định tâm trạng được đánh giá trong giai đoạn ngẫu nhiên: aripiprazol + lithi; aripiprazol + valproat; giả dược + lithi; giả dược + valproat.

Tỷ lệ Kaplan-Meier tái phát bất kỳ giai đoạn tâm trạng nào đối với nhánh điều trị hỗ trợ là 16% ở nhóm aripiprazol + lithi và 18% ở nhóm aripiprazol + valproat so với 45% ở nhóm giả dược + lithi và 19% ở nhóm giả dược + valproat.

Trẻ em

Tâm thần phân liệt ở thanh thiếu niên

Trong một thử nghiệm đối chứng với giả dược kéo dài 6 tuần trên 302 bệnh nhân vị thành niên tâm thần phân liệt (13-17 tuổi), có các triệu chứng dương tính hoặc âm tính, aripiprazol có liên quan đến sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê các triệu chứng loạn thần so với giả dược.

Trong một phân tích phụ trên các bệnh nhân vị thành niên trong độ tuổi từ 15 đến 17, chiếm 74% tổng dân số tham gia, việc duy trì hiệu quả đã được quan sát trong thử nghiệm mở rộng nhằm mở kéo dài 26 tuần.

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược kéo dài 60 đến 89 tuần ở các đối tượng vị thành niên ($n = 146$; độ tuổi 13-17) bị tâm thần phân liệt, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tái phát các triệu chứng loạn thần. giữa nhóm aripiprazole (19,39%) và nhóm giả dược (37,50%). Ước tính điểm của tỷ lệ rủi ro (HR) là 0,461 (khoảng tin cậy 95%, 0,242-0,879) trong toàn bộ dân số. Trong phân tích phân nhóm, ước tính điểm của HR là 0,495 đối với các đối tượng từ 13 đến 14 tuổi so với 0,454 đối với các đối tượng từ 15 đến 17 tuổi. Tuy nhiên, ước tính HR cho nhóm trẻ hơn (13-14 tuổi) không chính xác, phản ánh số lượng đối tượng trong nhóm đó ít hơn (aripiprazol, $n = 29$; giả dược, $n = 12$) và khoảng tin cậy cho điều này. ước tính (trong khoảng từ 0,151 đến 1,628) không cho phép rút ra kết luận về sự hiện diện của hiệu quả can thiệp. Ngược lại, khoảng tin cậy 95% đối với HR ở phân nhóm lớn tuổi hơn (aripiprazol, $n = 69$; giả dược, $n = 36$) là 0,242 đến 0,879 và do đó có thể kết luận hiệu quả điều trị ở những bệnh nhân lớn tuổi.

Các giai đoạn hưng cảm trong Rối loạn lưỡng cực I ở trẻ em và thanh thiếu niên

Aripiprazol đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm đối chứng giả dược kéo dài 30 tuần trên 296 trẻ em và thanh thiếu niên (10-17 tuổi), đáp ứng tiêu chí DSM-IV về Rối loạn lưỡng cực I với các giai đoạn hưng cảm hoặc hỗn hợp có hoặc không có đặc điểm tâm thần và có Y-MRS điểm ≥ 20 lúc ban đầu. Trong số các bệnh nhân được đưa vào phân tích hiệu quả ban đầu, 139 bệnh nhân hiện được chẩn đoán mắc bệnh ADHD đồng thời.

Aripiprazol vượt trội hơn giả dược về sự thay đổi so với ban đầu ở tuần thứ 4 và tuần thứ 12 về tổng điểm Y-MRS. Trong một phân tích hậu kiểm, sự cải thiện so với giả dược rõ rệt hơn ở những bệnh

nhân có bệnh ADHD kèm theo so với nhóm không có ADHD, trong đó không có sự khác biệt so với giả dược. Phòng ngừa tái phát chưa được thiết lập.

Các tác dụng phụ xảy ra khi điều trị phổ biến nhất ở những bệnh nhân dùng 30 mg là rối loạn ngoại tháp (28,3%), buồn ngủ (27,3%), nhức đầu (23,2%) và buồn nôn (14,1%). Tăng cân trung bình trong khoảng thời gian điều trị 30 tuần là 2,9 kg so với 0,98 kg ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Khó chịu liên quan đến rối loạn tự kỷ ở bệnh nhi

Aripiprazol đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi trong hai thử nghiệm có đối chứng giả dược kéo dài 8 tuần [một liều linh hoạt (2-15 mg/ngày) và một liều cố định (5, 10 hoặc 15 mg/ngày)] và trong một thử nghiệm nhãn mờ kéo dài 52 tuần. Liều dùng trong các thử nghiệm này được bắt đầu ở mức 2 mg/ngày, tăng lên 5 mg/ngày sau một tuần và tăng thêm 5 mg/ngày theo từng bước hàng tuần để đạt được liều mục tiêu. Hơn 75% bệnh nhân dưới 13 tuổi. Aripiprazol đã chứng minh hiệu quả vượt trội về mặt thống kê so với giả dược trong thang đo phụ về tính dễ kích thích trong Danh sách kiểm tra hành vi bất thường. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được thiết lập. Hồ sơ an toàn bao gồm tăng cân và thay đổi nồng độ prolactin. Thời gian nghiên cứu tính an toàn dài hạn được giới hạn ở 52 tuần. Trong các thử nghiệm gộp, tỷ lệ nồng độ prolactin huyết thanh thấp ở nữ (<3 ng/ml) và nam (<2 ng/ml) ở bệnh nhân điều trị bằng aripiprazole là 27/46 (58,7%) và 258/298 (86,6%) tương ứng. Trong các thử nghiệm đối chứng với giả dược, mức tăng cân trung bình là 0,4 kg đối với giả dược và 1,6 kg đối với aripiprazol.

Aripiprazol cũng đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm duy trì dài hạn, có đối chứng giả dược. Sau 13-26 tuần ổn định trên bệnh nhân dùng aripiprazol (2-15 mg/ngày) có đáp ứng ổn định được duy trì dùng aripiprazol hoặc thay thế bằng giả dược trong 16 tuần tiếp theo. Tỷ lệ tái phát Kaplan-Meier ở tuần 16 là 35% đối với aripiprazol và 52% đối với giả dược; tỷ số nguy cơ tái phát trong vòng 16 tuần (aripiprazol/giả dược) là 0,57 (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Mức tăng cân trung bình trong giai đoạn ổn định (lên đến 26 tuần) đối với aripiprazol là 3,2 kg và mức tăng trung bình thêm 2,2 kg đối với aripiprazol so với 0,6 kg đối với giả dược đã được quan sát thấy trong giai đoạn thứ hai (16 tuần) của thử nghiệm. Các triệu chứng ngoại tháp chủ yếu được báo cáo trong giai đoạn ổn định ở 17% bệnh nhân, trong đó run chiếm 6,5%.

Bệnh Tic liên quan đến rối loạn Tourette ở bệnh nhi

Hiệu quả của aripiprazol đã được nghiên cứu ở các đối tượng nhi khoa mắc chứng rối loạn Tourette (aripiprazol: n = 99, giả dược: n = 44) trong một nghiên cứu 8 tuần ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, sử dụng thiết kế nhóm điều trị dựa trên cân nặng với liều cố định trên khoảng liều từ 5 mg/ngày đến 20 mg/ngày và liều khởi đầu là 2 mg. Bệnh nhân từ 7 - 17 tuổi và có điểm trung bình là 30 trên Tổng điểm Tic trên Thang đo mức độ nghiêm trọng Tic toàn cầu của Yale (TTS-YGTSS) ở thời điểm ban đầu. Aripiprazole cho thấy sự cải thiện về sự thay đổi TTS-YGTSS so với ban đầu đến Tuần 8 là 13,35 đối với nhóm dùng liều thấp (5 mg hoặc 10 mg) và 16,94 đối với nhóm dùng liều cao (10 mg hoặc 20 mg) so với mức cải thiện là 7,09 trong nhóm giả dược.

Hiệu quả của aripiprazol ở trẻ em mắc hội chứng Tourette (aripiprazol: n = 32, giả dược: n = 29) cũng được đánh giá trên phạm vi liều linh hoạt từ 2 mg/ngày đến 20 mg/ngày và liều khởi đầu là 2 mg, ở một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát giả dược kéo dài 10 tuần được thực hiện ở Hàn Quốc. Bệnh nhân từ 6 - 18 tuổi và có điểm trung bình là 29 trên TTS-YGTSS lúc ban đầu. Nhóm Aripiprazol cho thấy sự cải thiện 14,97 về sự thay đổi TTS-YGTSS so với mức cơ bản đến Tuần 10 so với mức cải thiện 9,62 ở nhóm dùng giả dược.

Trong cả hai thử nghiệm ngắn hạn này, sự liên quan về mặt lâm sàng của các phát hiện về hiệu quả đều chưa được thiết lập, khi xem xét mức độ hiệu quả điều trị so với tác dụng giả dược lớn và những tác động không rõ ràng về chức năng tâm lý xã hội. Không có dữ liệu dài hạn về hiệu quả và độ an toàn của aripiprazol trong rối loạn dao động này.

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu về aripiprazol trên một hoặc nhiều nhóm nhỏ đối tượng trẻ em trong điều trị bệnh tâm thần phân liệt và điều trị rối loạn cảm xúc lưỡng cực.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Aripiprazol được hấp thu tốt, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 3-5 giờ sau khi dùng thuốc. Aripiprazol trải qua quá trình chuyển hóa tiền toàn thân ở mức tối thiểu. Sinh khả dụng tuyệt đối qua đường uống của dạng viên nén là 87%. Bữa ăn nhiều chất béo không ảnh hưởng đến dược động học của aripiprazol.

Phân bố

Aripiprazol được phân bố rộng rãi khắp cơ thể với thể tích phân bố biểu kiến là 4,9 l/kg, cho thấy sự phân bố rộng rãi ngoài mạch máu. Ở nồng độ điều trị, aripiprazol và dehydro-aripiprazol liên kết với protein huyết thanh hơn 99%, chủ yếu liên kết với albumin.

Chuyển hóa

Aripiprazol được chuyển hóa mạnh ở gan chủ yếu qua ba con đường biến đổi sinh học: khử hydro, hydroxyl hóa và N-dealkyl hóa. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, các enzym CYP3A4 và CYP2D6 chịu trách nhiệm khử hydro và hydroxyl hóa aripiprazol, và quá trình N-dealkyl hóa được xúc tác bởi CYP3A4. Aripiprazol là thành phần chiếm ưu thế trong tuần hoàn. Ở trạng thái ổn định, dehydro-aripiprazol, chất chuyển hóa có hoạt tính, chiếm khoảng 40% AUC của aripiprazol trong huyết tương.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của aripiprazol là khoảng 75 giờ ở những người chuyển hóa mạnh qua CYP2D6 và khoảng 146 giờ ở những người chuyển hóa kém qua CYP2D6.

Độ thanh thải toàn phần của aripiprazol là 0,7 ml/phút/kg, chủ yếu là qua gan.

Sau khi uống liều đơn aripiprazol được đánh dấu [¹⁴C], khoảng 27% hoạt tính phóng xạ đã dùng được tìm thấy trong nước tiểu và khoảng 60% trong phân. Dưới 1% aripiprazol dạng không đổi được bài tiết qua nước tiểu và khoảng 18% được tìm thấy dưới dạng không đổi trong phân.

Trẻ em

Dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi tương tự như ở người lớn sau khi hiệu chỉnh sự khác biệt về trọng lượng cơ thể.

Dược động học trên các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Không có sự khác biệt về dược động học của aripiprazol giữa người cao tuổi khỏe mạnh và người trẻ tuổi, cũng như không có bất kỳ ảnh hưởng nào có thể phát hiện được do tuổi tác trong phân tích dược động học quần thể ở bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Giới tính

Không có sự khác biệt về dược động học của aripiprazol giữa các đối tượng nam và nữ khỏe mạnh, cũng như không có bất kỳ ảnh hưởng nào có thể phát hiện được do giới tính trong phân tích dược động học quần thể ở bệnh nhân tâm thần phân liệt.

Hút thuốc lá

Đánh giá dược động học quần thể không cho thấy bằng chứng nào về ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của việc hút thuốc đối với dược động học của aripiprazol.

Chủng tộc

Đánh giá dược động học quần thể cho thấy không có bằng chứng về sự khác biệt liên quan đến chủng tộc đối với dược động học của aripiprazol.

Suy thận

Các đặc tính dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol được nhận thấy là giống nhau ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nặng so với những người trẻ khỏe mạnh.

Suy gan

Một nghiên cứu dùng liều đơn ở những đối tượng bị xơ gan ở các mức độ khác nhau (Child-Pugh A, B và C) không cho thấy ảnh hưởng đáng kể của suy gan đối với dược động học của aripiprazol và dehydro-aripiprazol, nhưng nghiên cứu này chỉ bao gồm 3 bệnh nhân xơ gan loại C, không đủ để đưa ra kết luận về khả năng chuyển hóa của họ.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 5 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 lọ x 30 viên.

Hộp 1 lọ x 60 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO ABIPHA

Địa chỉ: Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa, Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội, Việt Nam

